FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques ROUDEAU

Né le 17 janvier 1890 à Liglet (Vienne)

Contribution à l'étude

de l'étiologie et de la pathogénie des phlébites

survenant au cours de la tuberculose pulmonaire

(Travail du service de M. le Professeur Léon BERNARD à l'hôpital Laennec)

Président : M. Léon Bernard, *Professeur.*

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
Louis ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne, 2

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générales	N.
Pathologie médicale	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale	GOSSET.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. LEJARS.
Clinique ophtalmologique	HARTMANN.
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE.
Clinique d'accouchements	LEGUEU. BAR. COUVELAIRE. BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J. L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE.	JEANNIN.	LERI.	RICHAUD.
BRANCA.	JOUSSET ANDRÉ.	LŒPER.	ROUSSY.
CAMUS.	LABBE HENRI.	MOCQUOT.	ROUVIERE.
CASTAIGNE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	MULON.	SCHWARTZ, A.
CHAMPY.	LANGLOIS.	NICLOUX.	SICARD.
CHEVASSU.	LECENE.	NOBECOURT.	TANON.
DESMAREST.	LEMIERRE.	OKINCZYC.	TERRIEN.
GOUGEROT.	LENORMANT.	OMBREDANNE.	TIFFENEAU.
GRÉGOIRE.	LEQUEUX.	RATHERY.	VILLARET.
GUENIOT.	LEREBOULLET.	RETTERER.	ZIMMERN.
GUILLAIN.		RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

en témoignage de toute ma reconnaissance, et de ma grande affection.

A MON FRÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A MON ONCLE

PROFESSEUR D'ANGLAIS

AU COLLÈGE SAINT-AMAND (CHER)

A BOB, A MA TANTE

77411

A Monsieur le professeur Léon BERNARD

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAËNNEC
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

avec nos remerciements, et l'expression de notre respectueuse reconnaissance, d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RECLUS

(in mémoriam)

avec le regret de n'avoir pas mieux su profiter de leurs enseignements alors que j'en avais le temps, et le désespoir de n'en plus avoir le temps, maintenant que je saurais...

A monsieur le docteur P. HALBRON

médecin des hôpitaux

A Monsieur le docteur Robert DEBRÉ

professeur agrégé

A Monsieur le docteur Jean PARAF

Au docteur Léon LÉVY

Au docteur André THÉVENOT

Au docteur Paul VERNANT

A TOUS CEUX, A TOUTES CELLES
QUI M'AIMENT OU M'ESTIMENT

D'aucuns sont morts, parents ou amis, pour qui la soutenance de cette thèse eût été jour de joie; je ne les oublis pas et leur adresse en cette page un souvenir ému.

CHAPITRE PREMIER

Rappel de théories anciennes. — Les phlébites survenant au cours de la tuberculose pulmonaire, sont fréquentes, et l'étude de leur étiologie et de leur pathogénie a suscité de nombreuses discussions.

Pour les anciens auteurs, les coagulations du sang circulant dans un organisme vivant, étaient tout bonnement des coagulations spontanées.

C'est en 1823, en même temps que les travaux de Dawis sur la phlegmatia alba dolens des accouchées, que Bouillaud rapporte des cas « d'hydropisie partielle » chez des cancéreux, des tuberculeux et des typhiques; et en 1825 les observations cliniques de Mauriceau et Puzos, puis en 1826, les travaux anatomiques de Guthrie, classent définitivement « l'œdème blanc douloureux des accouchées » en tant que symptôme clinique.

Toutefois, ce n'est guère qu'en 1830 que commencent à apparaître les premières théories vraiment scientifiques des coagulations spontanées, avec les deux grands noms de Cruveilhier et de Virchow : Cruveilhier

et sa conception de la phlébite lésion première, déterminant secondairement la coagulation du sang dans les veines; Virchow et sa conception de la thrombose primitive; de la thrombose précédant et engendrant les altérations inflammatoires de la paroi veineuse.

C'est l'ère des thromboses cachectiques, des thromboses marastiques.

En 1838, la thèse de Hardy vient ajouter un correctif aux théories de Cruveilhier, cet auteur émettant l'hypothèse qui sera reprise par la suite, que la composition du sang joue peut-être son rôle dans les coagulations.

« Aucune analyse du sang, nous dit-il, ne fait connaître la composition de ce liquide lors de sa coagulation dans les maladies chroniques; il est cependant certain que c'est là ce qu'il faudrait connaître pour déterminer les causes du phénomène qui nous occupe. »

C'est alors que Virchow apparaît en contradicteur, et avec lui les thromboses marastiques, voulant prouver que les coagulations du sang sont d'ordre presque exclusivement mécanique, et dues au ralentissement de la circulation périphérique, cependant que Lancereaux essayera de formuler des lois rigides tendant à fixer presque mathématiquement le point où se fera la coagulation, là où la stase sera le plus marquée.

En 1854, Vogel, reprenant l'hypothèse de Hardy étudie les altérations que la cachexie lui semble faire subir au sang, et en signale deux principales : l'hypérinose et l'inopexie chère à Trousseau.

Puis viendront Schmidt, Zahn, le professeur Hayem, Eberth, créant la théorie nouvelle des ferments coagulants, nés disent-ils, dans des altérations d'ordre spécial.

Enfin vers 1874, Vulpian, met en doute les coagulations spontanées : « il y a évidemment là, nous dit-il quelque lésion non connue jusqu'ici, qui modifie les propriétés vitales de la membrane interne de la veine . »

L'impulsion est donnée, et à partir de cette époque, nous verrons se confirmer chaque jour avec Zahn en 1880, Renault en 1888, Ponficth, Conheim, cette idée d'une altération primitive de l'endo-veine nécessaire à toute coagulation.

« Au niveau des caillots les plus récents des phlegmatia cachectiques, j'ai toujours trouvé l'épithélium desquamé » (Renaut).

Peu à peu, nous voyons alors disparaître les derniers défenseurs des théories chimiques, de même que les travaux de Brück, Zahn, Baumgarten, ruinent à jamais les théories mécaniques de Virchow et Lancereaux.

Il ne reste plus grand'chose pour expliquer l'étiologie des phlébites, et c'est à ce moment, vers 1880, que les études bactériologiques commencent à appeler l'attention sur la présence de microbes dans le sang, et sur leur rôle possible dans les altérations de ce liquide et sur la nutrition de la paroi des veines.

En 1884 Weigert décrit des infections tuberculeuses des veines pulmonaires et thyroïdiennes, et sucessivement

de Brun, Ribbert, Baugmarten, Mérigot, de Tragny, confirment cette découverte.

En 1886 Cornil et Babès pensent que les bactéries circulant dans les petites veines peuvent avoir une influence sur la coagulation, et la même année, Durand-Fardel trouve du bacille de Koch dans les reins et dans les vaisseaux de cet organe, cependant que Danin fait admettre que les phlegmatia des typhiques sont dues au bacille d'Eberth.

Enfin en 1889 Widal signale la spécificité du streptocoque dans les phlegmatia alba dolens des accouchées.

Un grand pas vient donc d'être fait en ces quelques dernières années, et il semble dès maintenant qu'on puisse admettre plusieurs variétés de thrombose au cours des maladies chroniques, ayant chacune comme facteur étiologique principal, l'agent pathogène de la maladie.

C'est à Vaquez, en 1890, qu'il appartiendra de confirmer ces théories à la suite d'observations magistrales de phlébites chez des tuberculeux, et ses conclusions d'une hardiesse et d'une ampleur de vue admirable, feront sur ce point une lumière éclatante.

« Ayant eu l'occasion, nous dit cet auteur, d'examiner une thrombose cachectique de l'artère sous-clavière, que notre maître le docteur Letulle avait bien voulu nous confier, nous fûmes surpris de trouver des microbes en chaînettes remplissant les vasa-vasorum et la tunique externe, infiltrant les tuniques de l'artère et se retrouvant en grande abondance sur la paroi interne, et aux limites du caillot,

Il nous sembla dès lors que nous étions en droit d'expliquer par la présence de ces microorganismes la coagulation du sang dans l'artère oblitérée, et d'étendre dans une certaine mesure aux phlébites des cachectiques, ce que M. Widal a établi le premier pour la phlébite des femmes en couches. »

Il prouve en effet le rôle exclusif des agents infectieux, dont la porte d'entrée serait au niveau des cavernes chez les tuberculeux, et au niveau des surfaces ulcérées chez les cancéreux, et dont la voie d'infection pourrait être la grande circulation ou la circulation capillaire; puis, reprenant ensuite les théories anciennes, il les démontre à nouveau pour son propre compte : le ralentissement du courant sanguin permettra aux microorganismes de se fixer là où la vitesse sera moindre; les lésions de l'endo-veine joueront un rôle étiologique capital, mais pourront être produites par le microbe circulant; et enfin la coagulation du sang proprement dite, sera produite par les microorganismes dont il démontre l'influence sur la précipitation de la fibrine.

...Et ayant ainsi ramené à la seule infection secondaire, l'étiologie des phlébites des cachectiques, il admet néanmoins que la cachexie, par les conditions nouvelles qu'elle détermine dans la vitesse de la circulation, les modifications qu'elle fait subir au sang, est la raison d'opportunité par excellence de la phlegmatia.

Mais, « par elle seule cependant, et si l'on s'en tient exclusivement aux troubles mécaniques de la circulation, ou l'altération chimique du sang, elle nous paraît inca-

pable de produire une coagulation dans les vaisseaux vivants. La cachexie prépare le terrain, l'infection dans la majorité des cas, doit faire le reste. »

Nous voilà en plein épanouissement de la théorie des infections secondaires, et si l'on veut bien se rappeler qu'on ne trouve à cette époque que difficilement le bacille de Koch dans le sang, tandis qu'au contraire, Kitasato, Spengler, Tschistowitch rencontrent de nombreux microbes, et notamment des streptocoques en foule, dans les poumons de leurs tuberculeux, nous ne nous étonnerons pas qu'on attribue à ces microorganismes étrangers tous les méfaits constatés, voire même les accidents généraux de la maladie tels que la fièvre, les troubles digestifs, l'amaigrissement.

Puis, un peu plus tard, sans doute parce que les procédés d'observation se sont perfectionnés, nous entrons dans une voie nouvelle.

Baréti en 1892, signale des nodules tuberculeux sur la tunique interne de la veine cave supérieure et en 1894, les belles expériences de Straus montrent, grâce à une méthode d'observation rigoureuse, l'absence de toute infection streptococcique dans le sang des tuberculeux.

La même année, Sabrazès et Mongour publient une observation de phlegmatia alba dolens chez un tuberculeux, avec présence de bacille de Koch dans les veines thrombosées, et dans un segment veineux voisin; et dorénavant, les phlébites tuberculeuses survenant au cours de la tuberculose pulmonaire seront admises comme pouvant, dans certains cas, être dues au seul bacille de Koch.

Les travaux de Hirtz nous en apportent une confirmation éclatante, et de plus cet auteur nous montre qu'il existe des phlébites tuberculeuses chez des gens encore en parfaite santé, non encore tuberculeux, si j'ose dire, et chez lesquels la thrombose constitue la première manifestation tuberculeuse visible.

Donc, point n'est besoin de la cachexie pour produire les phlébites, puisqu'on en peut rencontrer, et fréquemment, chez des tuberculeux au premier degré jouissant encore d'un état général parfait.

Cela confirme en somme les travaux de Weigert, avec cette différence toutefois, que Hirtz n'admet pas que ces manifestations tuberculeuses précoces doivent fatalement être suivies d'accidents de tuberculose aiguë ainsi que le soutenait Weigert.

En 1906, Lesné et Ravaut précisent la nature tuberculeuse des phlébites survenant au cours de la tuberculose pulmonaire; après injection aseptique de produits tuberculeux entre deux ligatures dans la veine d'un cobaye, ils constatent l'apparition d'une phlébite à la quatrième semaine. L'examen histologique leur montre l'existence de lésions banales, mais dans le caillot et dans le bourgeon on trouve un grand nombre de bacilles de Koch.

Ces phlébites sont donc spécifiques au point de vue bactériologique.

Cela semble prouver la suffisance de la seule bacillémie pour produire une phlébite caractéristique, mais il demeure néanmoins encore bien des sceptiques, et au cours des

années qui vont suivre, les auteurs ne parviendront guère à se mettre d'accord sur ce point.

Nous n'en voulons pour preuve qu'un article du docteur G. Richard, publié dans *La Province Médicale* du 11 avril 1908, et résumant les travaux de M. le professeur Spillmann de la Faculté de Médecine de Nancy. Dans cet article intitulé : « Le sang des tuberculeux : recherches bactériologiques », M. le docteur G. Richard nous dit en manière d'introduction :

« Dans plusieurs cas étudiés, nous avons cherché à déceler la présence du bacille de Koch dans le sang ; or, les différentes méthodes employées, l'inoscopie de Jousset, l'hémogénisation du caillot de Bezançon et Griffon, l'hydrohémolyse de Nattan-Larrier ne nous ont dans aucun cas permis de constater la bacillémie.

« La raison en est peut-être dans ce fait que nous n'avons pas eu au cours de ces recherches à observer des cas de phtisie aiguë granulique, mais seulement des formes torpides à évolution chronique.»

Et il ajoute « La recherche des infections secondaires du sang nous a au contraire fourni des résultats positifs. »

Nous trouvons la note contraire en 1912, dans un article de MM. J. Charlier et L. Nové-Josserand publié dans le *Lyon Médical*, sur un cas de thrombo-phlébite de la veine iliaque primitive droite, et de la partie voisine de la veine cave inférieure, de nature tuberculeuse. Inoculation par voie lymphatique.

Ces auteurs nous disent : « Cette observation est

bien un exemple de phlébite tuberculeuse. Au point de vue clinique on distingue quatre variétés de phlébite tuberculeuse. Les unes surviennent chez les sujets que l'on est convenu d'appeler les prétuberculeux, les autres chez les tuberculeux au 1er et au 2e degré; d'autres accompagnent l'évolution de la granulie; d'autres, enfin, apparaissent chez les tuberculeux cavitaires, cachectiques et elles ont été particulièrement bien étudiées par Vaquez dans sa thèse.

. . . . . .

Habituellement les phlébites chez les tuberculeux cavitaires sont dues aux microbes banaux qui occupent les cavernes; mais la nature tuberculeuse de la phlébite ne fait aucun doute dans notre cas. L'inoculation de l'endo-veine s'est-elle faite par l'intérieur du vaisseau ? C'est là le mécanisme classique de la phlébite bacillaire. L'infection se fait grâce au bacille de Koch libre dans la circulation générale.

Enfin nous extrayons du *Progrès Médical* du 3 mai 1913, le passage ci-dessous, dû à la plume de M. Laforgue, médecin aide-major de 1er classe, professeur agrégé au Val-de-Grâce, qui remet tout en question:

« Au seul point de vue clinique, le cas précédent eût été légitimement considéré, si l'on avait poussé plus avant l'examen bactériologique, comme une phlébite précoce ou tout au moins relativement précoce chez un tuberculeux. On sait que les cas de cette espèce sont peu nombreux, et leur rareté contraste précisément avec la grande fréquence des thromboses cachec-

tiques qui marquent la phase ultime de la tuberculose. L'important mémoire de Hirtz a grandement contribué à les faire connaître, en montrant qu'on peut observer des phlébites « chez des sujets dont la santé est à peine altérée et chez qui elle est souvent la première manifestation de l'infection tuberculeuse.

. . . . . .

Une conception généralement admise est celle qui attribue la phlébite au bacille de Koch lui-même.

. . . . . .

Cependant, quelques auteurs ayant rencontré au niveau de la lésion veineuse et du caillot, des microbes autres que le bacille de Koch se sont demandés si la phlébite dite tuberculeuse n'était pas due en réalité à des microbes d'infection secondaire. Il est probable que dans les faits signalés, il faut distinguer des groupes différents. Suivant les cas c'est tantôt le bacille de Koch, et tantôt des germes différents qui sont les facteurs de la phlébite.

Pareille question se pose, on le voit, pour la phlébite précoce des tuberculeux. A côté des cas imputables au bacille de Koch lui-même, il en existe d'autres où la phlébite est actionnée par d'autres germes.

Notre observation montre que le pneumocoque peut être un de ceux là ».

* * *

Pour résumer les pages qui précèdent, où nous avons groupé par dates en un ensemble un peu chaotique dont nous nous excusons, des travaux dont les conclusions se sont souvent montrées contradictoires, nous

admettrons avec la généralité des auteurs actuels qu'il existe :

1° Une phlébite tuberculeuse, manifestation secondaire du processus tuberculeux. Sa nature a été bien étudiée ainsi que sa pathogénie et son aspect clinique, et pour mémoire nous citerons les noms de Chantemesse, Vaquez, Sabrazès et Mongour, Cornil et Babès, Baréti, Etienne, au point de vue histo-bactériologique; ceux de Dieulafoy, Damachini, Hanot, la thèse de de Brun, Callais, Collard au point de vue clinique.

2° Cependant la fréquence des phlébites manifestation primitive de la tuberculose est plus grande qu'on ne croyait tout d'abord et les observations de Dumont, de Brun, Maricot, et surtout celles de M. Hirtz, nous permettent à l'heure actuelle d'en distinguer deux variétés : les phlébites précoces de Hirtz ou tuberculeuses primitives proprement dites, et les phlébites tuberculeuses primitives pseudo-chlorotiques.

« Si la phlébite peut tenir à la chlorose elle-même, elle peut aussi tenir à une tuberculose pulmonaire à son début, qui se cache sous le masque de la chloro-anémie. » (Vaquez).

* * *

Ayant eu l'occasion d'observer avec MM. P. Halbron et Jean Paraf, dans le service de M. le professeur Léon Bernard, un certain nombre de malades tuberculeux,

atteints de phlébite, il nous a paru intéressant de publier ici les résultats de quelques observations qui nous semblent devoir contribuer à mieux éclairer cette intéressante question.

Qu'il nous soit permis au début de cette thèse d'exprimer à MM. P. Halbron et Jean Paraf, notre gratitude profonde pour la gracieuseté avec laquelle ils se sont mis à notre disposition, tant pour nous procurer les observations qui vont suivre, que pour nous fournir tous renseignements utiles à la rédaction de cet ouvrage.

CHAPITRE II

D'après ce que nous venons de voir, il est actuellement admis que dans la grosse majorité des cas, l'étiologie des phlébites survenant au cours de la tuberculose pulmonaire, est attribuée au bacille de Koch lui-même.

Cependant, quelques auteurs ayant constaté au niveau des lésions veineuses et du caillot, l'existence de micro-organismes autres que le bacille tuberculeux, leur attribuèrent le rôle principal dans l'étiologie de la lésion.

Vaquez, dans un cas de phlébite survenu chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire cachectique, a rencontré dans le caillot des chaînettes de streptocoques.

De même, Sabrazès et Mongour ont examiné bactériologiquement la paroi veineuse et le caillot d'une phlegmatia alba dolens, survenue chez une tuberculeuse à la période cavitaire. Outre la présence à ce niveau

de bacilles de Koch, ces auteurs ont constaté des microcoques soudés, généralement associés deux à deux, disséminés, mais peu nombreux, dans la tunique externe ainsi que dans l'endo-veine, au voisinage et au contact immédiat du caillot. Quelques-uns sont contenus dans les vasa-vasorum. Ils se colorent par toutes les méthodes usuelles, et entre autres par celles de Gram et de Weigert. Ces auteurs n'identifient pas ces microcoques associés au bacille tuberculeux.

Haushalter et Langenhagen, font des constatations analogues, et nous avons mentionné au chapitre précédent, une observation de Lafforgue rapportant un cas de phlébite pneumococcique chez un tuberculeux, révélée par l'hémoculture. Nous rappellerons les conclusions de cet auteur qui distingue deux groupes de phlébites.

1° Celle dues au seul bacille de Koch ; 2° celles dues à des germes d'infection secondaire, qui ne seraient autres que les germes banaux occupant si souvent la caverne.

« A côté de cas imputables au bacille de Koch lui-même, il en existe d'autres où la phlébite est actionnée par d'autres germes. Notre observation montre que le pneumocoque peut être un de ceux-là ».

Les recherches de M. P. Halbron, ayant déjà montré le faible rôle que jouent ces germes banaux dans les diverses manifestations de la tuberculose, nous allons nous efforcer au cours de l'étude qui va suivre, de confirmer ses données.

Six cas de phlébite survenant chez des tuberculeux,

à l'hôpital Laennec, dans le service de M. le professeur Léon Bernard, ont été suivis avec soin et étudiés avec toute la minutie possible.

Du vivant des maladdes, plusieurs hémocultures (aérobies et anaérobies) ont été pratiquées sur divers milieux, et le sang et les urines ont été inoculés au cobaye à différentes reprises.

La réaction de l'antigène pratiquée dans les urines a été également utilisée avec profit, et MM. Robert Debré et Jean Paraf ainsi que MM. L. Kindberg et R. Koch, ont montré que c'était là un signe fidèle de bacillémie, lorsque cette réaction se montre positive chez des tuberculeux chroniques, sans signes d'affections des voies urinaires.

Après la mort, nous avons pu prélever aussi rapidement que possible, la veine thrombosée, pratiquer des ensemencements du caillot et de la veine, et faire des inoculations au cobaye.

L'histoire clinique de ces malades n'offrait rien de particulier : il s'agissait dans tous les cas, de tuberculose cavitaire ulcéro-caséeuse, avec présence de bacilles de Koch dans les crachats, et état général fortement touché.

La phlébite n'offrait non plus rien de spécial : peu de signes fonctionnels, douleur peu vive, impotence fonctionnelle marquée, et nous n'avons jamais observé de phénomènes emboliques.

En somme, rien que de banal dans l'histoire de ces tuberculeux.

Nos travaux ont porté sur ces six malades et les différentes méthodes bactériologiques, biologiques et histologiques, ont été associées.

Recherchant les microbes d'infection secondaire, nous avons pratiqué les hémocultures 3 ou 4 fois suivant le cas, sur bouillon ordinaire et sur bouillon ascite; comme milieu anaérobie, nous avons employé un bouillon ayant bouilli une demi-heure, et recouvert d'une couche d'huile de vaseline.

Les prélèvements ont été faits le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes, et répétés à des intervalles variant de 8 à 15 jours. Autant que possible, ils furent pratiqués aux heures où la température avait tendance à s'élever.

Dans tous les cas, soit 14 hémocultures, faites chez les six malades, la culture est demeurée stérile.

Les recherches pratiquées post-mortem sur le caillot, ont donné des résultats analogues, et dans les trois cas qui ont pu être étudiés de cette façon, non seulement les coupes n'ont jamais montré un seul microbe d'infection secondaire, mais les cultures du caillot et de la veine prélevées avec toutes les précautions usuelles, sont demeurées stériles.

Donc, chez ces six malades, tant pendant la vie, par hémoculture, que post-mortem par examen histo-bactériologique, et culture du caillot, il nous a été impossible de mettre en évidence, un seul microbe d'infection secondaire.

Recherchant au contraire systématiquement le bacille

de Koch, nos résultats ont été tout différents : l'inoculation du sang, nous a fourni des résultats très précieux. Les recherches récentes, et notamment celles de MM. Léon Bernard, R. Debré, Baron, Rist, A. Delille et Lévy Bruhl, ont bien montré que la bacillémie est un fait exceptionnel au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, alors qu'elle existe couramment dans les formes aiguës et au cours de certaines poussées à caractère aigu.

G. Richard, dont nous avons mentionné les travaux au précédent chapitre, nous dit de même, parlant d son échec lors de ses recherches systématiques du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux : « La raison (de cet échec) en est peut-être dans ce fait que nous n'avons pas eu au cours de ces recherches, à observer des cas de phtisie aiguë granulique, mais seulement de formes torpides à évolution chronique. »

Or, la phlébite tuberculeuse nous paraît devoir coïncider avec une de ces poussées aiguës, et la découverte du bacille dans le sang, devient alors d'un intérêt puissant pour son étude pathogénique.

L'examen direct nous paraissant trop sujet à l'erreur, l'inoculation du sang a été, pour cette étude, le seul procédé employé.

Chez les six malades, 13 inoculations du sang ont été pratiquées au cours de l'évolution de leur phlébite.

Chez 3 malades, il a été fait 3 inoculations, le 4e, le 12e et le 28e jour de la phlébite dans un cas... les 5e, le 10e et le 20e jour dans 2 autres cas. Chez un, il

a été pratiqué 2 inoculations le 3e et le 18e jour (avant-veille de la mort).

Chez deux, il n'a été fait qu'une inoculation, le 7e et le 12e jour.

Quatre fois le résultat fut positif, et au moins un des 2 animaux inoculés dans chaque série, présenta des lésions tuberculeuses typiques.

L'inoculation du sang fut trois fois positive chez le même malade, à 15 jours d'intervalle, une le 5e, le 15e le 20e jour, une fois chez deux autres malades, le 3e et le 7e jour.

Cette étude fut complétée par l'examen des urines et aucun de nos malades ne présentant de lésions d'affections rénales : urines normales sans albumine et examen nécropsique ayant montré l'intégrité des reins, la bacillurie pouvait nous fournir des renseignements importants sur l'existence d'une bacillémie coexistante.

Dans tous les cas, à plusieurs reprises, la réaction de l'antigène pratiquée dans les urines a été positive: deux fois, elle le demeura jusqu'à la mort, survenue 15 et 21 jours après; dans les 2 autres cas, après avoir été positive, elle est devenue négative.

Ces résultats ont encore été confirmés par l'inoculation des urines pratiquée simultanément.

Sur 13 inoculations pratiquées, 6 fois le résultat fut positif. Dans un cas, l'inoculation fut positive à deux reprises chez quatre autres malades, le résultat fut une fois

positif. Chez un seul, il demeura constamment négatif, malgré une réaction de l'antigène positive, mais, chez ce même malade, l'inoculation du sang donna un résultat positif. (Rist, Kindberg, Cain, ont rapporté un cas analogue, chez lequel la réaction de l'antigène fut plus sensible comme témoin de la bacillémie, que l'inoculation au cobaye).

Enfin, l'inoculation du caillot nous donna des résultats aussi heureux. Prélevé avec toutes les précautions usuelles, quelques heures après la mort, dans 3 cas, ce caillot fut broyé dans du sérum et inoculé au cobaye. Les résultats se sont toujours montrés positifs.

En résumé les résultats que nous avons obtenus, confirment les données généralement admises sur la rareté des septicémies au cours de la tuberculose pulmonaire.

Straus, sur le sang de 13 phtisiques à la 3e période de la maladie, et présentant la fièvre hectique caractéristique, avait obtenu 13 résultats négatifs.

Vaquez, employant la technique de Straus, obtient de même, sur 17 examens, 17 résultats négatifs.

Mangin-Bocquet, Kirchenteuer, trouvent une très faible proportion de résultats positifs.

Lemierre, sur 8 cas, en a 8 négatifs; et K. Thue, dans un mémoire paru en 1905, portant sur 122 examens, trouvait seulement 23 infections mixtes après l'autopsie, et une seule au cours de la vie.

Et si on a pu reprocher à Straus, à Vaquez et à Lemierre que leurs cultures portaient sur de trop petites quantités,

nous croyons que les méthodes que nous avons employées, nous mettent à l'abri de semblables critiques.

Il demeure cependant, des observations incontestables d'infections associées, au cours des phlébites tuberculeuses : Koch, Babès, Watson-Cheynes, en ont rapporté, et le professeur Haushalter, en 1894 en mentionne un cas typique : Tuberculose arrivée à la période caverneuse, et compliquée d'infection généralisée à streptocoques, se manifestant par de la fièvre à grandes oscillations, et une phlegmatia alba dolens.

Nous ne pouvons, ni ne voulons nier l'existence de ces septicémies, mais nous croyons être en droit d'admettre qu'elles demeurent la très grande exception.

Quant aux résultats constamment positifs de nos recherches systématiques du bacille de Koch après inoculation, elles confirment les recherches identiques de Lesné et Ravaut, Chalier et Nové Josserand.

Cette méthode demeure néanmoins passible de critiques en ce qui concerne les inoculations du caillot, et nous sommes les premiers à le reconnaître, si on admet, après les expériences de MM. Ameuille et Léon Kindberg, l'existence d'une bacillémie préagonique qui disséminerait le bacille de Koch dans l'organisme, quelques heures avant la mort.

CHAPITRE III

Faits anatomo-pathologiques. — Deux cas seulement ont pu être étudiés dans de bonnes conditions, et présentaient des lésions de même ordre. Les pièces prélevées quelques heures après la mort étaient fixées au formol à 5 pour 100, et les coupes colorées à l'hématéine-éosine, Van Gieson, orcéine, Ziehl et bleu.

Le premier de nos cas (n° 298) est celui d'un malade tuberculeux cachectique, avec lésions pulmonaires cavitaires bilatérales, mort le quatrième jour d'un phlébite. L'hémoculture est demeurée négative. Par contre durant la vie, l'inoculation du sang au cobaye, a tuberculisé l'animal.

A l'examen histologique de la veine, il s'agit d'un caillot déjà ancien, en voie d'organisation fibreuse en certains points, avec des zones très enflammées, bourrées de leucocytes et d'amas de globules sanguins.

Par place, on voit la trame fibreuse partir de l'endo-vein et pénétrer dans le caillot.

La paroi veineuse est faiblement épaissie et peu infiltrée; l'inflammation est surtout marquée à la partie externe avec

amas cellulaires autour des veinules de la péri-veine. Pas de points d'apparence tuberculeuse.

Le second cas (n° 295) concerne un tuberculeux pulmonaire à lésions cavitaires, mais à état général conservé jusqu'à deux mois avant l'apparition de la phlébite. Il se produit alors une poussée évolutive tuberculeuse, à forme broncho-pneumonique, avec fièvre élevée, et extension rapide des lésions. Le malade mourut au vingtième jour de la phlébite. L'inoculation du sang durant la vie avait donné un résultat positif.

A l'examen histologique, la paroi est infiltrée dans toute son épaisseur, avec gonflement de la sous-endothéliale, traînées cellulaires dans la musculaire, néo-vaisseaux autour de la veine. Le thrombus est en voie d'organisation fibreuse, avec cellules conjonctives, et néo-vaisseaux.

Dans le caillot, petits abcès avec amas leucocytiques où l'on ne peut déceler ni microbes, ni bacilles de Koch. En certains points, la veine paraît encore plus malade, la paroi est en nécrose, avec large infiltration prenant l'aspect de nodules tuberculeux.

Dans un de ces amas, au voisinage d'une veinule thrombosée, il est possible de déceler un amas de deux bacilles tuberculeux typiques.

Signalons également la présence de pseudo-cellules géantes (vraisemblablement des néo-vaisseaux).

A l'orcéine on peut étudier la distribution des lésions : infiltration et prolifération de l'endo-veine qui est épaissie. La zone musculaire est dense dans son ensemble. Pas de tissu élastique dans le thrombus, même dans les parties organisées.

Ce sont là, en somme, des lésions banales de phlébite avec endo et péri-phlébite en voie d'organisation. Il existe en certains points, des formations nodulaires banales, et certaines zones de nécrose. C'est dans une de

ces zones, au milieu d'un infiltrat leucocytique dense, qu'il nous a été possible de découvrir un amas de deux bacilles de Koch, près d'une veine thrombosée.

Les lésions sont donc de nature purement inflammatoire, et seule la présence de bacilles tuberculeux permet de conclure à la nature tuberculeuse de la lésion.

Les résultats confirment ceux obtenus par Vaquez. De même Lesné et Ravaut, au cours d'un examen histologique, ont constaté l'existence de lésions de phlébite et de péri-phlébite banales, avec épaississement des parois, et bourgeons endo-phlébitique spénétrant dans un caillot sanguin. Le bourgeon et la paroi étaient infiltrés de cellules embryonnaires ne présentant pas toutefois de lésions tuberculeuses typiques (cellules géantes ou follicules tuberculeux).

Léon Bernard et Salomon, au cours de leurs rcherches sur l'endocardite expérimentale, et Braillon dans son étude de l'endocardite tuberculeuse simple, sont arrivés à des conclusions analogues.

« Il n'y a pas là d'ailleurs, un caractère spécial à la tuberculose de l'endocarde, mais qu'on retrouve dans toutes les lésions isolées de la membrane vasculaire. Il en est ainsi dans les lésions de l'aorte (Hanot, Cornil) et surtout dans celles de l'endo-veine. Aussi bien dans les cas cliniques qu'expérimentaux (Lesné et Ravaut), on ne trouve pas dans les phlegmatia alba dolens à bacilles de Koch, de tubercules histologiques; on ne trouve que des lésions qui ne diffèrent pas de celles des endo-phlébites atténuées d'autre nature (coagulations fibreuses, proliférations de l'endo-veine).

Il existe donc une différence entre les tuberculoses locales de la séreuse vasculaire, et celles des membranes séreuses en général, l'absence au milieu des exsudats, de cellules géantes, et de cellules épithélioïdes.

.....Dans les 2 cas, les lésions histologiques élémentaires, provoquées par le bacille de Koch, sont des lésions inflammatoires identiques à celles que produit tout agent pathogène. » (Braillon).

De même, Léon Bernard et Salomon concluent de leurs expériences, que les lésions n'ont pas, malgré leur aspect macroscopique, la constitution histologique typique de lésions tuberculeuses.

Il paraît en être ainsi sur tout le système vasculaire, puisque Hanot et Cornil ont déjà fait des constatations analogues dans les lésions de l'aorte.

La phlébite tuberculeuse, est donc une manifestation de la tuberculose vasculaire avec sa forme aujourd'hui classique, de tuberculose non folliculaire.

Les lésions inflammatoires d'apparence banale, sont les compagnes constantes des lésions granuliques et caséeuses, et nous savons qu'elles ont toutes la même origine. L'expérimentation a montré que le bacille ou ses toxines, peut reproduire les unes ou les autres, et nous savons que le bacille de Koch n'a pas de réactions histologiques spécifiques, puisqu'à côté de ses lésions typiques, il peut faire au poumon, de même qu'au niveau des vaisseaux, des tubercules inflammatoires.

CONCLUSIONS

I. Nos recherches ont porté sur six malades tuberculeux pulmonaires atteints de phlébite. Elles nous ont fourni les résultats suivants : Les hémocultures sur milieux usuels ont été négatives ; les ensemencements du caillot ont été négatifs ; la recherche des microbes pyogènes sur les coupes a été négative.

Toutes ces données concordent pour permettre d'éliminer le rôle des infections associées, en tant que facteur étiologique des phlébites survenant au cours de la tuberculose pulmonaire.

II. Au contraire, la présence constante du bacille de Koch dans le caillot et la bacillémie constamment démontrée, prouvent nettement l'influence pathogénique du bacille tuberculeux.

III. Nous nous croyons dès lors autorisé à affirmer que les phlébites survenant au cours de la tuberculose

pulmonaire ne sont pas dues à des infections associées, mais reconnaissent comme facteur étiologique nécessaire et suffisant le bacille de Koch lui-même.

IV. Les lésions, dans ces phlébites, sont celles des phlébites produites par les autres microbes, et n'ont pas les caractères habituellement reconnus aux lésions causées par le bacille de Koch.

Vu :
Le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président :
Léon BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

Braillon (Léopold). — De l'endocardite tuberculeuse simple (*Thèse de Paris*, 1904).

Chantemesse. — Phlébite cachectique et bacille de Koch (*in Thèse de Widal*).

Charlier (J.) et Nové-Josserand. — Thrombo-phlébite de la veine iliaque primitive droite (*Lyon-Médical*, 26 mai 1912).

Cornil et Babès. — Les bactéries, 2e édit., 1890, t. II.

Debré (R.) et Paraf (Jean). — La réaction de l'antigène (*Rev. de médecine*, nor 1 et 2).

Guénet (Ch). — (*Thèse de Paris*, 1911).

Halbron (P.). — Tuberculose et infections associées (*Thèse de Paris*, 1906).

Hanshalter et Jangenhagen. — *Gazette hebd. de Paris* (1894, p. 347-351).

Hirtz. — Phlébites tub. précoces et discussion de Laveran (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1894, p. 385).

Kitasato. — Zeitschs. S. Hyg., 1892, p. 441.

Laforgue. — Phlébites pneumococciques, et phlébites précoces des tub. (*Progrès médical*, 3 mai 1913).

Lesné et Ravaut. — Path. des phlébites chez les tub. (*Sem. méd.*, 1906, p. 340).

Lemierre. — *Thèse de Paris*, (1904).

Léon Bernard et Salomon. — Tub. expérimentale de l'endocarde (*Soc. biologique*, 5 novembre 1904).

Richard (G.). — *Province médicale* du 11 avril 1908, p. 117.

Renaut. — Contrib. à l'étude de l'histoire de la phlegmatia alba dolens (*Rev. mens. de médecine et de chirurgie*. 1880).

Sabrazès et Mongour. — *Soc. d'anat. et de physiol. de Bordeaux* (janvier 1894).

Straus. — *Sem. médicale* (1894, p. 253).

Vaquez. — De la thrombose cachectique (*Thèse de Paris*, 1889-90).

Vaquez et Mallet. — Thrombose artérielle chez un sujet tuberculeux. Dégénérescence amyloïde (*Soc. anatom.*, séance du 3 juillet 1889).

Weigert. — Die anatomischen Wegen der Tuberkelgifter (*Berlin. Klin. Woch*, 1884).